

# 评估低级别子宫内膜样癌子宫肌层浸润深度的诊断准确性:2个中心的MRI和术中评估的对比研究

Rebecca Nagar, Toni Peters, M.D., Hans Nagar, M.D., W. Glenn McCluggage, F.R.C.Path.,  
and Mamta Gupta, M.D.

**摘要:** 子宫内膜癌中淋巴结切除的作用存在争议,尤其对于低级别子宫内膜样癌。在许多医院,低级别子宫内膜样癌仅当存在深肌层浸润,定义为浸润累及50%或以上的肌层(FIGO IB期)才进行淋巴结切除。关于如何最准确测量深肌层浸润存在相当大的争论。在欧洲,术前磁共振成像(MRI)是最常用的方式,而在北美,大多数(但不是所有)机构都进行术中评估(IOA)。本研究的目的是比较这两种方法在确定低级别子宫内膜样癌深肌层浸润诊断中的准确性。对英国贝尔法斯特(n=253)和美国波士顿(n=276)的两组患者进行研究。就深肌层浸润的测量,MRI的敏感性为72.84%,阳性预测值为75.64%,阳性概率比为6.59(95%可信区间;4.23-10.28)。IOA的敏感性为78.26%,阳性预测值为80%,阳性概率比为20.00(95%可信区间;10.35-38.63)。高出的阳性概率比表明IOA在确定深肌层浸润方面优于MRI,非重叠的95%的可信区间表明这是一个重要的发现。然而,与IOA相关的影响因素和术前MRI具有的其他优势将在本文讨论。

**关键词:** 子宫内膜癌; MRI; 术中评估(IOA); 深肌层浸润

(*IJGP.2021 Sep.;40(5):495-500*)

From the Departments of Gynaecology (R.N., H.N.); Pathology (W.G.M.), Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, Northern Ireland, UK; and Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts (T.P., M.G.). The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Mamta Gupta, MD, Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Ave, Boston, MA 02215. E-mail: mgutpa5@bidmc.harvard.edu.

在美国和英国等资源丰富的国家,子宫内膜癌的发病率正在上升,其中部分原因是肥胖水平的增加和人口老龄化<sup>[1]</sup>。对于高级别或深肌层浸润的子宫内膜癌,外科治疗通常包括全子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术以及盆腔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结清扫术<sup>[2]</sup>。切除标本的FIGO分期提供了预后信息,部分信息决定是否进行辅助治疗和以何种类型的辅助治疗<sup>[3]</sup>。关于是否完全淋巴结清扫在低级别子宫内膜癌(1级和2级子宫内膜样癌)患者中的作用存在争议,因为这些患者中的<10%会发生盆腔淋巴结转移<sup>[4]</sup>。发生淋巴结转移的危险因素包括肿瘤类型和分级、淋巴血管浸润(LVSI)和深肌层浸润(定义为50%或以上的肌层浸润,FIGO IB期)<sup>[5]</sup>。在目前的实践中,许多机构只对有深肌层浸润或肿瘤已扩散到子宫体之外的低级别子宫内膜样癌患者进行淋巴结切除术<sup>[2]</sup>;在该组研究中,当浅肌层浸润时,淋巴结阳性率的患者比率<5%,但当深肌层浸润时淋巴结阳性率的患者则达到20%<sup>[4]</sup>。在妇科肿瘤和病理学会中,关于哪种方式最能准确预测深肌层浸润存在相当大的争议。在英国和欧洲其他地方,通常通过术前磁共振成像(MRI)进行子宫肌层浸润深度评估。相比之下,美国的大多数机构则通过单独大体检查或联合术中冰冻进行术中评估(IOA)进而对子宫肌层浸润深度评估。

最近,Tanaka及同事比较了MRI和术中冰冻切片在评估子宫肌层浸润深度方面的准确性。总体而言,MRI似乎不如术中评估,MRI的敏感性为57.8%,特异性为92%,而术中评估的敏感性为66.7%,特异性为97.9%<sup>[6]</sup>。其他研究也记录了术中评估在预测深肌层浸润方面存在优势<sup>[7-10]</sup>。由于这些大多是单一机构的研究,因此很难确定这些结果是否真正反映了两种方式的诊断性能或是基于诊断能力的差异。我们之前已经发表了来自英国贝尔法斯特的数据,这些数据涉及使用上一代MRI机器进行评估子宫肌层浸润深度的准确性<sup>[11, 12]</sup>,并报告了73%的敏感性【95%置信区间(CI):59%-83%】用于预测深肌层浸润。因此,本研究的目的是比较在英国大多数机构使用的MRI的诊断标准与在美国大多数机构目前使用

的 IOA 对于子宫体低级别子宫内膜样癌深肌层浸润的预测。

## 方法

研究对象为 2013 年至 2018 年在英国贝尔法斯特贝尔法斯特癌症中心和 2003 年至 2012 年在美国波士顿贝斯以色列女执事医疗中心所有被诊断的内膜癌并接受子宫切除术的女性，在诊断性子宫内膜活检中诊断为高级别子宫内膜癌（3 级子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌和未分化癌，癌和癌肉瘤）的病例被排除，因为这两个中心对于这些病例会进行全面的分期手术，包括淋巴结清扫，不考虑深肌层浸润。具有子宫外疾病的女性也被排除在外。在贝尔法斯特队列中，未进行 MRI 或在子宫切除术前 30 天进行 MRI 以及术前 MRI 显示有宫外疾病证据女性被排除。

在贝尔法斯特的研究中心，北爱尔兰妇科肿瘤多学科小组 (MDT) / 肿瘤委员会，包括专门的妇科肿瘤外科医生、放射科医师和组织病理学家，对所有子宫内膜癌进行了术前和术后讨论。作为标准做法，所有数据都预先输入到当地癌症数据库中。所有 MRI 检查都在 1.5-T 扫描仪上进行，使用相控阵腹部/心脏线圈。为了与我们公布的标准做法保持一致，钆对比剂不常规使用。除非有临床指征，否则不常规做肠道准备或用抗蠕动剂。

相比之下，在波士顿的研究中心，研究者对所有因子宫内膜癌并接受子宫切除术的患者进行了术中评深肌层浸润评估。将子宫涂墨和测量后，将子宫沿纵轴一分为二，然后从子宫下段到子宫底连续切开。首先进行大体评估，确定肿块病变位置，然后确定浸润最深区域。通常取一个全层的代表性切片（或多个切片）进行冰冻切片检查，以评估子宫肌层浸润的最大深度。IOA 的结果通常报告给外科医生，是 <50% 或 ≥50% 肌层浸润。在某些情况下，在进行初步的大体评估后不进行冰冻切片，因为病变明显无肌层浸润或浅表性肌浸润性，或者肉眼检查没有可见病变。在术中会诊中，大体检查后是否进行冰冻切片由会诊的病理医生决定。

进行数据收集和统计分析，计算敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)、阳性概率比 (+LR) 和阴性概率比 (-LR)，然后单独生成 MRI 诊断准确性，IOA 大体的 2×2 列表，IOA 包括在预测深肌层浸润 (≥50% 肌层浸润) 的冰冻切片。PPV 和 NPV 是诊断测试性能的特征，极大受疾病流行程度的影响，在我们的研究中意味着具有 ≥50% 肌层浸润的肿瘤的比例。LR 不受疾病流行的影响，是好于 PPV/NPV

的衡量指标，用于比较 2 个独立患者队列中 2 种诊断方式的性能，如本研究中所做的那样，计算 Cohen κ 系数与 Tanaka 等人的发现进行比较<sup>[6]</sup>。由于这是一项使用匿名数据的非干预性研究，贝尔法斯特并未寻求伦理批准。该研究在波士顿作为质量保证研究获得了 IRB 的批准。

## 结果

在贝尔法斯特，研究期间，共有 435 名女性在初次活检/刮宫时被诊断患有子宫内膜癌。其中，253 例接受了子宫切除术并符合我们的纳入标准。在波士顿，356 名女性在研究期间因子宫内膜癌并接受了子宫切除术，276 例符合纳入标准。两组在患者年龄、肿瘤分级 (1 或 2)、LVSI 和 FIGO 分期 (表 1) 方面进行匹配。

统计结果见表 2。关于深肌层浸润的检测，MRI 灵敏度为 72.84%，PPV 为 75.64%，+LR 为 6.59 (95% CI; 4.23-10.28)。相比之下，IOA 队列 (仅结合大体和大体与冷冻切片) 的总体敏感性为 78.26%，PPV 为 80%，+LR 为 20.00 (95% CI; 10.35-38.63)。因此，IOA 在检测深肌层浸润方面优于 MRI。鉴于非重叠的 95% CI，该结果具有统计学意义。

表1. 两个研究组的人口统计学和临床资料

统计学	贝尔法斯特 (253)	波士顿 IOA (276)	
		大体标本 (197)	大体+冷冻切片 (79)
年龄 (平均) (yr)	64.1	60.03	62.08
子宫切除标本有LVSI	62	24	16
子宫切除标本无LVSI	186	167	63
子宫切除标本不确定有无LVSI	5	6	0
子宫切除后最终FIGO分级			
IA	204	164	51
IB	76	21	20
II	25	4	3
IIIA	23	3	2
IIIB	9	0	0
IIIC	20	5	3
IV	8	0	0
未知	2	0	0
总数	253	197	79

FS: 冷冻切片; IOA: 术中评估; LVSI: 淋巴血管浸润;

在排除深肌层浸润方面，MRI的特异性为88.95%，NPV为87.43%，-LR为0.31（95% CI；0.21-0.44），而组合IOA的总体特异性为96.09%，NPV为95.67%，-LR为0.23（95% CI；0.13-0.39）。

当比较IOA的2种方法时，单独的大体检查（n=197）的敏感性为75%；特异性为95.95%，PPV为72%，NPV为96.51%，而大体检查结合冰冻切片（n=79）显示敏感性为78.26%；特异性为96.09%，PPV为80%，NPV为95.67%。

（单独大体检查的+LR和-LR分别为18.56（95% CI；8.66-39.70）和0.26（95% CI；0.13-0.52），而冰冻大体检查结合冰冻的+LR和-LR分别为20.00（95% CI；10.35-38.63）和0.23（95% CI；0.13-0.39））。这些结果总结在表2中。

## 讨论

我们的结果表明，IOA在测量女性子宫低级别子宫内膜样癌的深肌层浸润方面优于术前MRI。与MRI的+LR相比，联合IOA（进行或未行冰冻切片的大体检查）的+LR为11.92（95% CI；6.78-20.98），而MRI的+LR为6.59（95% CI；4.23-10.28）。鉴于不重叠的95% CI，该结果表明存在统计学显著差异。单独大体检查（n=197）与冷冻切片辅助大体检查（n=79）的性能特征具有可比性，两组的+LR分别为18.56和20。这并不奇怪，因为大多数低级别子宫内膜样癌无肌层浸润或仅为微浸润，需要大量病例进行冰冻切片分析以显示其优越性。冰冻切片的优点包括能够在手术过程中诊断高级别子宫内膜癌，能更客观的评价大体显示的肌层浸润，明确大体检查不能区分的内和外1/2累及。

对于MRI和IOA与子宫肌层浸润深度的最终组织病理学评估差异的可能的原因包括子宫肌瘤或子宫腺肌病的存在，这些使MRI和IOA评估变得困难<sup>[13]</sup>。对于MRI低诊断肌层浸润深度的其他可能的原因包括肿瘤细胞的小的舌状浸润，例如，表现出微囊性拉长和碎片状肌层浸润模式，超出了主瘤体和弥漫性浸润性的肿瘤，这些不会引起间质反应<sup>[14]</sup>。这些情况下，MRI添加弥散加权成像和动态对比增强成像可能会改善MRI对深肌层浸润的检测，但不是目前的治疗标准<sup>[15]</sup>。

虽然IOA在预测深肌层浸润方面似乎更好，但术前MRI具有一些其他的优势。它可以提供除术前子宫肌层浸润深度以外的临床重要信息，例如子宫大小、宫颈浸润以及识别肿大和可疑淋巴结，这些可用于手术方式的选择，例如，是否使用腹腔镜手术或进行开腹手术，或者即使子宫肌层浸润深度<50%，也要进行淋巴结清扫术。与其相似，IOA具有潜在的优势，可以检测到术前活检中可能未取样的高级别癌成分（子宫内膜样癌3级、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌等）。我们没有系统地收集有关子宫体外肿瘤存在的数据，例如在宫颈或附件中，这些将会上调分期，大多数情况下也会进行淋巴结切除术。术前MRI和IOA都有可能检测到累及这些部位的肿瘤，准确评估哪种方式用来检测子宫体外的病变更合适，是非常有趣的。然而，这些情况并不常见，只有在未来实时收集相关信息的前瞻性研究中才能进行有效比较。

先前使用术中会诊评估深肌层浸润的研究报告称其敏感性为64%至93%，特异性为90%至99%，PPV为71%至93%<sup>[16-21]</sup>。相比之下，据报道，MRI确定深肌层浸润的敏感性为50%至87%，特异性为86%至91%，PPV为87%至95%<sup>[22-25]</sup>。

表2. MRI和IOA在预测深肌层浸润方面的诊断性能特征

	MRI—贝尔法斯特	IOA术中大体评估（IOA）—波士顿	IOA结合冰冻切片-波士顿
纳入的患者数量	253	197	276
准确率（95% CI）	83.79（78.6-88.11）	93.40（88.98-96.44）	93.12（89.46-95.80）
灵敏度（95% CI）	72.84（61.6-82.1）	75（53.29-90.23）	78.26（63.64-89.05）
特异性（95% CI）	88.95（83.4-93.2）	95.95（91.84-98.36）	96.09（92.70-98.20）
+LR（95% CI）	6.59（4.23-10.28）	18.56（8.66-39.70）	20.00（10.35-38.63）
-LR（95% CI）	0.31（0.21-0.44）	0.26（0.13-0.52）	0.23（0.13-0.39）
深部浸润（95% CI）	32.02（26.31-38.15）	12.18（7.96-17.58）	16.67（12.47-21.60）
PPV（95% CI）	75.64（65.5-82.9）	72（54.56-84.63）	80（67.44-88.54）
NPV（95% CI）	87.43（82.9-90.9）	96.51（93.26-98.23）	95.67（92.73-97.45）
κ	0.653	0.58	0.68

CI表示置信区间；IOA，术中评估；LR，似然比；MRI、磁共振成像；NPV，阴性预测值；PPV，阳性预测值。

先前研究中两种模式的性能特征的变化可能反映了可变的纳入标准和可用的诊断专业知识。此外，所报告的MRI数据的变化可以部分归因于成像方法的技术差异。一些研究在同一患者队列中对两种方式进行了直接比较，但纳入标准是可变的，并且没有一项研究仅限于低级别子宫内膜样癌，而深肌层浸润的评估是低级别子宫内膜临床的重点。不清楚这两种方式中的哪一种是在日常临床实践中的治疗标准。大多数研究报告称，冷冻切片的敏感性和特异性分别在73%至97.7%和73%至95%之间<sup>[7-10]</sup>。最近，Tanaka等人<sup>[6]</sup>的一项单中心研究，在378名患者中比较使用MRI和IOA评估所有组织学类型和分级的子宫内膜癌的子宫肌层浸润深度。与显示66.7%敏感性、97.9%特异性、90.9% PPV和90.4% NPV的冷冻切片相比，MRI显示出57.8%的敏感性、92.0%的特异性、69.3%的PPV和87.5%的NPV。相比之下，我们的研究，仅限于低级别子宫内膜样癌，MRI (72.8%)和IOA (78.2%)在预测深肌层浸润方面表现出更好的敏感性。在我们的研究中，IOA的PPV略低(80%)，可能是因为在许多情况下IOA仅限于大体检查。此外，Tanaka及其同事没有报告LR，并且如前所述，我们的研究表明，与MRI相比，IOA的+LR更好。

我们研究的优势包括相对较大的患者队列、绝大多数符合条件的连续患者都被包括在内，并且记录了从研究中排除的原因。该研究的弱点是比较了2个不同的人群，并且2个队列的研究时间不同。然而，两组之间的人口统计学大致相似。另一个可能的限制是贝尔法斯特人群没有使用MRI造影剂。因为钆的主要好处是检测浅层肌层浸润而非深肌层浸润<sup>[6]</sup>。

早期研究表明，低级别子宫内膜样癌清扫淋巴结的作用存在争议，因为2项随机对照试验未能显示全部清扫对总生存期有任何优势<sup>[26, 27]</sup>。随着前哨淋巴结活检的应用，子宫内膜癌的治疗也在不断改进。对于MRI显示低级别子宫内膜样癌和深肌层浸润的妇女，前哨淋巴结活检可以保留存在争议，因为最常见的技术是在子宫切除术前立即将吲哚菁绿注射到宫颈中<sup>[28]</sup>；这样可以沿着淋巴管引流到子宫切除前被切除的前哨淋巴结。目前由于前哨淋巴结发现的失败，导致全盆腔淋巴结切除。相反的，所有女性都可以进行前哨淋巴结活检，但如果失败，那么只有在IOA提示深肌层浸润时才可以进行完整的盆腔淋巴结清扫。然而，这种前哨淋巴结取样的新趋势仍处于初始阶段，主要仅用于三级学术中心，在那里外科医生更擅长应用这些手段识别前哨淋巴结，IOA对病理科具有重要的时间和策略影响，尤其是在进行冷冻切片的情况下。冷冻切片需要病理

学家和病理技师的投入，而且十分耗时，在未来的研究中进行比较两种模式的总成本会很有趣。

综上所述，我们对低级别子宫内膜样癌深肌层浸润诊断性能进行了术前MRI检测和IOA的对比，研究表明，无论有无冷冻切片，IOA都具有更高的+LR。然而，对于特定的患者群体，在选择评估深肌层浸润的方法时，还应考虑最合适的成本和可用资源。

## 参考文献

1. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
2. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385-92.
3. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393-402.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(suppl):2035-41.
5. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92: 744-51.
6. Tanaka T, Terai Y, Ono YJ, et al. Preoperative MRI and intraoperative frozen section diagnosis of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:879-83.
7. Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 385-90.
8. Kisu I, Banno K, Lin L-Y, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial

- cancer: comparison of magnetic resonance imaging and frozen sections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:525–35.
9. Karataşlı V, Çakır İ, Şahin H, et al. Can preoperative magnetic resonance imaging replace intraoperative frozen sectioning in the evaluation of myometrial invasion for early-stage endometrial carcinoma? *Ginekolo Pol* 2019;90:128–33.
  10. Furukawa N, Takekuma M, Takahashi N, et al. Intraoperative evaluation of myometrial invasion and histological type and grade in endometrial cancer: diagnostic value of frozen section. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:913–7.
  11. McComiskey MH, McCluggage WG, Grey A, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1020–5.
  12. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:431–4.
  13. Tamai K, Togashi K, Ito T, et al. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2005;25:21–40.
  14. Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, et al. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *Int J Surg Pathol* 2010;18:138–43.
  15. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging* 2019;10:19.
  16. Strickland S, Rendi M, Garcia R, et al. Evaluation of intraoperative assessments in the management of endometrial carcinoma: a retrospective quality assurance review. *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37:414–20.
  17. Desouki MM, Li Z, Hameed O, et al. Intraoperative pathologic consultation on hysterectomy specimens forendometrial cancer. *Am J Clin Pathol* 2017;148:345–53.
  18. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, et al. Accuracy of examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:90–5.
  19. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One* 2011;6:e21912.
  20. Khalifa MA, Salama S, Vogel RI, et al. Assessment of the intraoperative consultation service rendered by general pathologists in a scenario where a well-defined decision algorithm is followed. *Am J Clin Pathol* 2017;147:322–6.
  21. Stephan J-M, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:499–505.
  22. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–8.
  23. Chung HH, Kang S-B, Cho JY, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104:654–9.
  24. Scoult LM, McCarthy SM, Flynn SD, et al. Clinical stage I endometrial carcinoma: pitfalls in preoperative assessment with MR imaging. Work in progress. *Radiology* 1995;194:567–72.
  25. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:232–5.
  26. Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
  27. ASTEC Study Group, Kitchener H, Swart AMC, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.
  28. Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, et al. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2206–11.

(郭晓静 翻译 张丽华 审校)